·论著·

中医药治疗脓毒症性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征临床试验结局指标分析与思考

谢丽莹[1]，麦彤[1]，周耿标[2]，赖芳[2,3,4]，韩云[2,4,5*]

【摘要】 **背景** 中医药治疗脓毒症性急性肺损伤（ALI）/急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的疗效确切，但大多数已发表的临床试验设计中缺乏标准、统一的结局指标，造成同类研究结果难以合并、对比，无法产生高质量的循证证据指导临床决策。**目的** 分析2017—2022年中医药治疗脓毒症性ALI/ARDS临床试验结局指标的使用情况。**方法** 检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library数据库中有关脓毒症性ALI或ARDS的随机对照试验（RCT），其中干预组措施为中医药联合其他药物或常规治疗方案，对照组不做限制。采用Cochrane研发的ROB.2工具进行文献质量评价并总结结局指标分类情况。**结果** 经筛选后纳入39篇文献，其中文献偏倚风险评估为低风险1篇（2.56%），高风险3篇（7.69%），可能存在风险35篇（89.74%）。5篇（12.82%）文献结局指标报告质量评分≥5分，为结局指标报告完整。共报告106种结局指标，累计使用443次，包括理化检测（55种，51.89%）、中医症状/证候（2种，1.89%）、症状/体征（13种，12.26%）、远期预后（19种，17.92%）、生活质量（7种，6.60%）、安全性事件（8种，7.55%）和经济学评估（2种，1.89%）。使用率>50%的结局指标有4个，分别是氧合指数（82.05%）、急性生理和慢性健康状况评分（58.97%）、机械通气时间（51.28%）和白介素6（51.28%）。21篇文献使用有效率和/或中医证候疗效的复合结局指标，包括总有效率12次，中医证候积分8次和中医症状疗效6次。由于各结局指标差异较大，对106种指标进行合并和依次归类，最终总结出3个大类，分别为：整体评价指标（36种，33.96%）、共性指标（36种，33.96%）及不同关注重点指标（34种，32.08%）。**结论** 目前中医药治疗脓毒症性ALI/ARDS临床试验结局指标的选择尚不规范，主要表现为主次结局指标区分不明确、复合结局指标标准不统一、轻视终点指标、缺少随访数据和中医特色指标等。未来应构建脓毒症性ALI/ARDS的中医药核心结局指标集，推动中医药的高质量发展。

【关键词】 脓毒症；急性肺损伤；呼吸窘迫综合征；中医药疗法；随机对照试验；结局指标；核心结局指标集

【中图分类号】 R 631 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0155

【引用本文】 谢丽莹，麦彤，周耿标，等.中医药治疗脓毒症性急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征临床试验结局指标分析与思考[J].中国全科医学，2023.[Epub ahead of print].DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0155.[www.chinagp.net]

XIE L Y，MAI T，ZHOU G B，et al. Analysis and reflection on the outcome indicators in clinical trials of traditional Chinese medicine for sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome[J]. Chinese General Practice，2023.[Epub ahead of print].

Analysis and Reflection on the Outcome Indicators in Clinical Trials of Traditional Chinese Medicine for Sepsis-induced Acute Lung Injury/Acute Respiratory Distress Syndrome

XIE Liying[1]，*MAI Tong*[1]，*ZHOU Gengbiao*[2]，*LAI Fang*[2,3,4]，*HAN Yun*[2,4,5*]

1.The Second Clinical Medical College，Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangzhou 510405，China

2.ICU，The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine，Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine，Guangzhou 510120，China

3.Guangdong Provincial Key Laboratory of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Refractory Chronic Diseases，Guangzhou 510030，China

4.Chao Enxiang Famous Chinese Medicine Expert Inheritance Studio，Guangzhou 510145，China

---

基金项目：国家自然科学基金资助项目（81974538，82104610）；广东省中医药局科研项目（20211184）

1.510405 广东省广州市，广州中医药大学第二临床医学院 2.510120 广东省广州市，广州中医药大学第二附属医院/广东省中医院重症医学科 3.510030 广东省广州市，广东省中医药防治难治性慢病重点实验室 4.510145 广东省广州市，广东省中医院晁恩祥学术经验传承工作室 5.510030 广东省广州市，广东省中医急症研究重点实验室

*通信作者：韩云，教授/博士生导师；E-mail：hy660960@126.com

本文数字出版日期：2023-04-26

5.Guangdong Provincial Key Laboratory of Research on Emergency in TCM，Guangzhou 510030，China
*Corresponding author：HAN Yun，Professor/Doctoral supervisor；E-mail：hy660960@126.com

【Abstract】 **Background** Traditional Chinese medicine（TCM）is effective in the treatment of sepsis-induced acute lung injury（ALI）/acute respiratory distress syndrome（ARDS）. However，the lack of standard and uniform outcome indicators in the design of most published clinical trials makes it difficult to combine and compare the results of similar studies，causing the impossibility of generating high-quality evidence to guide clinical decision-making. **Objective** To analyze the use of outcome indicators in randomized controlled trials（RCTs） on TCM for sepsis-induced ALI/ARDS from 2017 to 2022. **Methods** CNKI，Wanfang Data，SinoMed，PubMed，Embase，Web of Science and Cochrane Library were searched for RCTs on sepsis-induced ALI/ARDS，with the intervention group treated with TCM combined with other drugs or conventional treatment，and no restrictions in the control group. The ROB.2 tool of the Cochrane Review Group was used to assess the quality of literature and the classification of outcome indicators was summarized. **Results** 39 papers were included after screening，including 1（2.56%） with low risk of bias，3 （7.69%） with high risk of bias and 35（89.74%） with concerns of bias. The outcome indicators in 5 RCTs were reported with a quality score of ≥ 5，indicating the complete reporting of outcome indicators. A total of 106 outcome indicators were reported and used for 443 times，including physicochemical testing outcome （55 types，51.89%），TCM syndrome/sign outcome（2 types，1.89%），symptom and syndrome outcome（13 types，12.26%），long-term prognosis outcome（19 types，17.92%），quality of life outcome（7 types，6.60%），safety event outcome（8 types，7.55%） and economic evaluation outcome（2 types，1.89%）. There were four outcome indicators with utilization rate>50%，including oxygenation index（82.05%），Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scoring System（58.97%），mechanical ventilation duration（51.28%） and interleukin-6（51.28%）. The composite outcome indicators of effective rate or TCM syndrome efficacy were used in 21 RCTs，involving a total of 12 times of effective rate，TCM syndrome score of 8 times and TCM symptom efficacy of 6 times. The total 106 outcome indicators were summarized and categorized sequentially including overall evaluation indicators（36 types，33.96%），common indicators（36 types，33.96%） and different focus indicators（34 types，32.08%）. **Conclusion** At present，the selection of outcome indicators in RCTs on TCM for sepsis-induced ALI/ARDS is still nonstandard，mainly manifests in unclear differentiation between primary and secondary outcome indicators，trivialization of endpoint indicators，lack of follow-up data and characteristic indicators of TCM. A core outcome set（COS） of TCM outcome indicators for septic induced ALI/ARDS should be constructed to promote the high-quality development of TCM in the future.

【Key words】 Sepsis；Acute lung injury；Respiratory distress syndrome；Traditional Chinese medicine therapy；Randomized controlled trial；Outcome indicator；Core outcome set

急性肺损伤（ALI）是重症监护室（ICU）常见的急危重症，其特征为严重肺水肿、肺血管充血而导致的难治性低氧血症和呼吸困难[1]，重度 ALI 也被定义为急性呼吸窘迫综合征（ARDS）[2]。据统计，全球每年新增 300 多万 ARDS 患者，其中约 40% 的病例由脓毒症引起[3]。脓毒症是导致 ALI/ARDS 的主要危险因素，其重要原因为难以控制的炎症因子风暴直接或间接损伤肺泡细胞[4]。目前，ALI/ARDS 尚无特异性治疗，主要的支持手段包括保护性肺通气、限制性液体复苏等，尽管支持治疗能缓解患者的临床症状，但其预后并没有明显改善，脓毒症性 ALI/ARDS 的死亡率仍然高达 46.1%[5]。

中医药预防和治疗感染性疾病有着悠久的历史与丰富的经验。《黄帝内经》云“肺病者，喘息鼻张”“五藏皆不坚……喘息暴疾”，根据患者呼吸频促、张口喘息的临床表现，可归属“暴喘”“喘脱”的范畴。已有临床实践及研究证明，中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 的疗效确切，在降低炎性指标、改善血管通透性等方面具有明显优势[6]。但大量随机对照试验（RCT）中结局指标的科学性和规范性存在问题，造成同领域的研究结果难以进行合并或比较，极大影响其实用价值[7]。此外，尽管中华医学会急诊医学分会近期发布的《ARDS 数据库标准字段集专家共识（2022 年版）》[8]中规范化和推荐一些终点临床结局指标，但仍未形成统一的核心结局指标集（COS），且没有提出具有中医药特色的结局指标，对中医药 RCT 的借鉴意义有限。因此，本研究对 2017—2022 年中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 临床试验的结局指标情况进行分析，构建结局指标域，以期为研制中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 的 COS 提供参考。

1 资料与方法

1.1 文献纳入标准 （1）明确诊断为脓毒症性 ALI 或 ARDS；（2）研究类型为 RCT；（3）干预组措施为中医药联合其他药物或常规治疗方案，对照组不做限制；（4）语种限中文和英文。

1.2 文献排除标准 （1）动物实验、药理研究、综述、

会议类文献；（2）缺失重要数据或无法阅读全文的文献；（3）重复文献仅保留 1 篇。

1.3　文献检索策略　计算机检索中国知网（CNKI）、万方数据知识服务平台、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library 数据库。中文检索词包括：脓毒症、肺损伤、ARDS、急性呼吸窘迫、临床试验、疗效观察等。以 CNKI 为例，采用专业检索，检索式为“SU=（脓毒症 + 败血症） AND SU=（肺损伤 +ARDS+ 呼吸窘迫） AND SU=（中药 + 中医 + 中成药 + 汤 + 方 + 针 + 注射液）”。英文检索词包括：sepsis、septic、bloodstream infection、bloodborne infection、severe infection、systemic inflammatory response、SIRS、phlebitic septicemia、pyaemia、 pyemia、pyohemia、lung injury、respiratory distress、ALI、ARDS、respiratorydysfunction、traditional Chinese medicine、TCM。检索时间为 2017-01-01 至 2022-10-31。

1.4　文献筛选　将检索到的文献导入 EndNote X9 软件，排除重复文献后，根据文献的题目与摘要排除明显不符合纳入标准的文献，下载并阅读全文后确定最终纳入文献。由 2 名研究者独立对检索的文献进行筛选、收录资料，如遇分歧，咨询第三方讨论并解决。

1.5　资料提取　提取内容包括：（1）基本信息，包括第一作者、发表年份等；（2）基本内容，包括样本量、干预措施等；（3）偏倚风险评价的关键要素；（4）结局指标具体内容，并对表述相近的结局指标进行规范和合并。

1.6　统计学分析　应用 Excel 2016 建立文献数据库，对各类结局指标进行描述性分析，包括：（1）采用 Cochrane 工作组的 ROB.2 工具（2019 修订版）[9] 从以下 5 个条目进行偏倚风险评价：随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚、结局数据缺失的偏倚、结局测量的偏倚、选择性报告结果的偏倚，分别给予“高风险”“低风险”“可能存在风险”的评价；（2）参考 COMET 手册[10] 从 6 个条目登记结局指标使用情况，包括是否明确说明主要结局指标、是否定义主要结局指标、是否明确说明次要结局指标、是否定义次要结局指标、是否阐述所选结局指标的用途或使用方法和是否考虑增强结局指标的质量或结局指标的更新，每个条目得分为 1 分，总分为 6 分，≥ 5 分为结局指标报告完整；（3）复合结局指标的判断标准。

2　结果

2.1　文献筛选流程及结果　检索 7 个国内外数据库初步获得 360 篇相关文献，根据纳入、排除标准筛选，最终纳入 39 篇 RCT[11-49]（中文 37 篇[11-47]、英文 2 篇[48-49]）。文献筛选流程见图 1。

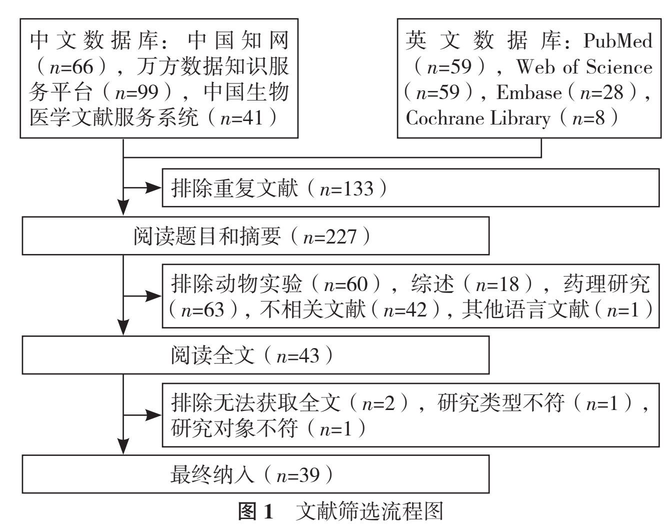


图 1　文献筛选流程图

Figure 1　Literature screening flowchart

2.2　纳入文献的基本特征　39 篇 RCT（ALI 相关 18 篇[11-12, 17, 19, 21-22, 26, 34-37, 39-43, 46, 49]，ARDS 相关 21 篇[13-16, 18, 20, 23-25, 27-33, 38, 44-45, 47-48]）均是在中国开展的单中心试验，共纳入 3 162 例患者，平均每篇 RCT 样本量 81.08（32~620）例。其中有 24 篇（61.54%）[13-19, 21-24, 26, 28-31, 33-36, 38, 40, 48-49] 的干预措施为口服中药汤剂或颗粒剂，4 篇（10.26%）[11-12, 25, 32] 为中药汤剂或颗粒剂保留灌肠，7 篇（17.95%）[37, 39, 41, 43-44, 46-47] 为中成药注射液，中成药、针刺联合中药各 2 篇[20, 27, 42, 45]。纳入文献的基本资料见表 1。

2.3　偏倚风险评估　通过 Cochrane 工作组研发的 ROB.2 工具（2019 修订版）对纳入的 37 篇文献分别从 5 个条目进行质量评价，2 篇试验方案从随机化过程中的偏倚、偏离既定干预措施的偏倚 2 个条目进行评价。随机化过程中的偏倚条目中，有 28 篇[11-12, 14-15, 18, 22-25, 29-47] 按照随机数字表法进行分配，4 篇[20-21, 48-49] 采用信封法，3 篇[16, 19, 28] 采用计算机软件随机法，其余 4 篇[13, 17, 26-27] 未阐述随机分配方法评为可能存在风险；偏离既定干预措施的偏倚条目中，有 7 篇[14-15, 19, 21, 25, 48-49] 对照组予安慰剂被评为低风险，其余 32 篇[11-13, 16-18, 20, 22-24, 26-47] 未阐述盲法评为可能存在风险；结局数据缺失的偏倚条目中，有 2 篇[32, 40] 对照组数据缺失存在较大差异评为偏倚高风险，14 篇[11-13, 16-17, 23, 25, 27-28, 31, 33, 35, 39, 45] 未对脱落数据进行说明评为可能存在风险，其余 21 篇[14-15, 18-22, 24, 26, 29-30, 34, 36-38, 41-44, 46-47] 为低风险；结局测量的偏倚条目中，仅有 1 篇[21] 阐述了结局评价者盲法评为低风险，余 36 篇[11-20, 22-47] 均评为可能存在风险；选择性报告结果的偏倚条目中，有 1 篇[11] 未列举全部结局指标评为偏倚高风险，其余 36 篇[12-47] 均为可能存在风险。最终纳入研究的文献偏倚风险评估为低风险 1 篇（2.56%）[21]，高风险 3 篇（7.69%）[11,

表 1 纳入文献的基本资料
Table 1 Basic information of included literature

第一作者	发表年份（年）	总样本量（例）	干预措施		疗程（d）	结局指标
			干预组	对照组		
陈新玉[11]	2017	48	宣白承气汤灌肠 +BT	BT	7	①③④⑤
陈新玉[12]	2017	48	宣白承气汤灌肠 +BT	BT	7	①③④
刘文婷[13]	2017	66	参汤 +BT	BT	5	①③④⑤⑥⑦
程璐[14]	2018	32	清肺化瘀通腑方 +BT	10% 浓度清肺化瘀通腑方 +BT	7	①④
程璐[15]	2018	40	通腑泻肺方汤 +BT	BT	7	①
苏玉杰[16]	2018	60	保肺解窘合剂 +BT	BT	7	①④⑤⑥
荆志强[17]	2019	86	通腑宣肺汤 +BT	BT	7	①④⑤⑥
李国臣[18]	2019	60	升降理肺汤 +BT	BT	7	①④⑥
刘绛云[19]	2019	40	大承气汤 +BT	BT	5	①②③④
袁金霞[20]	2019	40	宣肺调肠方 + 电针双侧足三里 +BT	BT	5	①③④⑤⑥
胡星星[21]	2020	40	大承气汤 +BT	BT	5	①③④⑤
李辉[22]	2020	39	桃核承气汤 +BT	BT	7	①②⑤
刘源[23]	2020	70	化瘀解毒法汤剂 +BT	BT	7	①②③④⑤
汤喜红[24]	2020	74	潜阳丹加味 + 乌司他丁注射液 +BT	乌司他丁注射液 +BT	7	①④⑤⑥
王丁超[25]	2020	60	扶正败毒颗粒灌肠 +BT	生理盐水灌肠 +BT	14	①②④⑤⑥
吴少丽[26]	2020	50	桃核承气汤 +BT	BT	14	①②③
周敏莹[27]	2020	70	宣肺调肠方 + 电针双侧足三里 +BT	BT	5	①③④⑤⑥⑦
董妍[28]	2021	92	通腑泻肺汤 + 盐酸氨溴索注射液 +BT	盐酸氨溴索注射液 +BT	7	①④
郭树明[29]	2021	80	宣白承气汤 + 复合乳酸菌胶囊 +BT	复合乳酸菌胶囊 +BT	7	①③④⑤⑥
焦福智[30]	2021	90	泻热逐瘀汤 +BT	BT	7	①④⑤
廖杨[31]	2021	60	小陷胸汤加减方 +BT	BT	7	①④
莫路姣[32]	2021	80	加味大承气汤灌肠 +BT	BT	7	①③④
秦杰[33]	2021	62	通腑泻肺方颗粒 +BT	BT	7	①④⑤
王芳[34]	2021	82	宣白承气汤 + 大陷胸丸 +BT	BT	7	①②③④⑤⑥
王评[35]	2021	60	大黄附子汤 +BT	莫沙必利片 + 双歧杆菌胶囊 +BT	8	①④⑤
李岩[36]	2022	68	大承气汤 +BT	BT	5	①②④⑤
张浩[37]	2022	50	参附注射液 +BT	BT	7	①
熊翼[38]	2022	134	宣肺调肠汤剂 +BT	BT	7	①④⑤⑥
顾梅[39]	2017	78	参麦注射液 + 血必净注射液 +BT	血必净注射液 +BT	7	①③④⑤
杨卫立[40]	2017	60	中医复苏合剂 +BT	BT	14	①④
赵秋霞[41]	2018	80	血必净注射液 +BT	BT	14	①③
李忠艳[42]	2019	60	化纤胶囊 +BT	BT	7	①②③④⑤
李乐辉[43]	2020	115	血必净注射液 + 乌司他丁注射液 +BT	乌司他丁注射液 +BT	7	①③④⑤⑥
李万泉[44]	2020	88	热毒宁注射液 +BT	BT	7	①④
张勤芹[45]	2020	60	金荞麦水剂 +BT	生理盐水 +BT	7	①②④⑤⑥
李国新[46]	2021	96	辛伐他汀片 + 痰热清注射液 +BT	BT	14	①③④⑤
李喆[47]	2022	60	参附注射液 +BT	BT	7	①③④⑥
ZHANG[48]	2020	620	中医复苏合剂 +BT	BT	14	①④⑤⑥
LI[49]	2021	58	虎杖泻肺汤 +BT	10% 虎杖泻肺汤 +BT	7	①③④⑤⑥

注：BT= 基础 / 常规治疗；①为理化检测，②为中医症状 / 证候，③为症状 / 体征，④为远期预后，⑤为生活质量，⑥为安全性事件，⑦为经济学评估。

32，40]，可能存在风险 35 篇（89.74%）[12-20，22-31，33-39，41-49]，结果见图 2。

2.4 结局指标使用现状

2.4.1 结局指标报告质量评价 39 篇 RCT 中仅有 5 篇（12.82%）[20-21，27，48-49]≥ 5 分，评价为结局指标报告完整，其余报告质量均较差。其中，纳入文献的单条目报告最多的是第 5 条：阐述所选结局指标的用途或使用方法，共报告 37 次；单条目报告最少的是第 6 条：考虑增强结局指标的质量或结局指标的更新，该条目仅报告 1 次，具体见表 2。

2.4.2 治疗期及随访测量时点 治疗期测量时点的设置与 RCT 疗程相关。所有纳入文献报告了治疗期测量时点，累计报告 60 次，其中频次最高的测量时点是治疗后 7 d（28 次，46.67%），其次是治疗后 3 d（10 次，16.67%）。只有 17 篇（43.59%）RCT 报告了随访期测量时点，累计报告 19 次，以治疗 28 d 后（14 次，

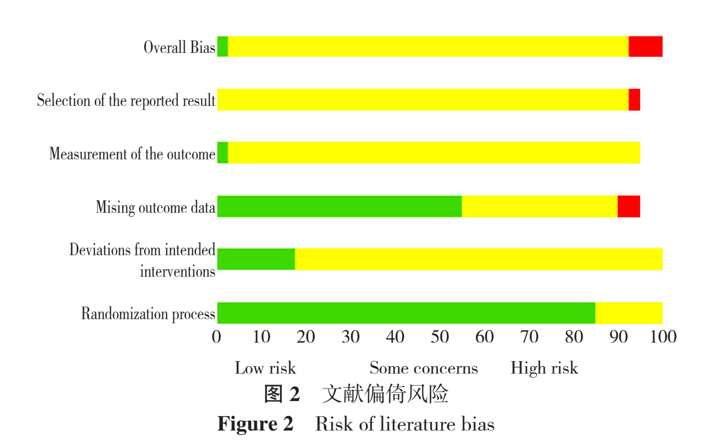


图 2 文献偏倚风险
Figure 2 Risk of literature bias

73.68%）随访最多见，具体见表 3。

表 2 中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究结局指标质量评价情况
Table 2 Quality evaluation of outcome indicators of clinical trialsonTCM for ALI/ARDS

条目	内容	文献数量（篇）	频率（%）
1	明确说明主要结局指标	4[20, 27, 48-49]	10.26
2	定义主要结局指标	4[20, 27, 48-49]	10.26
3	明确说明次要结局指标	4[20, 27, 48-49]	10.26
4	定义次要结局指标	4[20, 27, 48-49]	10.26
5	阐述所选结局指标的用途或使用方法	37[11-12, 14-36, 38-49]	94.87
6	考虑增强结局指标的质量或结局指标的更新	1[21]	2.56

表 3 中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究结局指标测量时点、频次及频率
Table 3 Time points，frequency and percentage of outcome indicators in clinical trials on TCM for ALI/ARDS

时期	测量时点	频次（次）	频率（%）
治疗期	治疗后 1 d	4[14, 19, 21, 36]	6.67
	治疗后 3 d	10[14, 16-17, 19, 21, 28, 31, 35-36, 45]	16.67
	治疗后 4 d	4[15, 25, 32, 47]	6.67
	治疗后 5 d	7[13, 19-21, 27, 35-36]	17.95
	治疗后 7 d	28[11-12, 14-18, 22-25, 28-34, 37-39, 42-47, 49]	46.67
	治疗后 8 d	1[35]	1.67
	治疗后 14 d	6[25-26, 40-41, 46, 48]	15.38
随访期	治疗 14 d 后	1[14]	5.26
	治疗 28 d 后	14[19-21, 23, 25, 27-28, 31-32, 35-36, 43, 48-49]	73.68
	治疗 1 个月后	1[46]	5.26
	治疗 60 d 后	2[14, 49]	10.53
	治疗 6 个月后	1[44]	5.26

2.4.3 指标分类情况 39 篇 RCT 共报告 106 种结局指标，累计使用 443 次。参考《中医药临床试验核心指标集研制技术规范》[50]将纳入文献中的结局指标大致分成 7 类，包括理化检测（55 种，51.89%）、中医症状/证候（2 种，1.89%）、症状/体征（13 种，12.26%）、远期预后（19 种，17.92%）、生活质量（7 种，6.60%）、安全性事件（8 种，7.55%）和经济学评估（2 种，1.89%）。

使用率 >50% 的结局指标有 4 个，分别是氧合指数（PaO_2/FiO_2）、急性生理和慢性健康状况（APACHE Ⅱ）评分、机械通气时间和白介素 6（IL-6）。使用频次排名前 20 位的结局指标见表 4。

2.4.4 复合结局指标判断标准 39 篇 RCT 中有 12 篇（30.77%）[12, 16-17, 24, 28, 30, 32, 34, 39, 44, 46, 49]使用了总有效率复合结局指标，有 6 篇[16, 28, 30, 34, 39, 46]以《临床疾病诊断依据治愈好转标准》作为判断标准，1 篇[24]以《临床诊疗指南：重症医学分册》为判断标准，余 5 篇[12, 17, 32, 44, 49]未报告总有效率的判断标准。中医疗效指标方面，有 6 篇[19, 22-23, 26, 34, 36]使用了中医证候积分，4 篇[16, 32, 40, 45]使用了中医症状疗效，2 篇[25, 42]同时使用中医证候积分和中医症状疗效。其中，7 篇[16, 23, 25, 36, 40, 42, 45]以《中药新药临床研究指导原则》为评分标准，2 篇[34,40]以《中医病证诊断疗效标准》为评分标准，3 篇[19, 22, 26]未具体报告中医疗效指标评分标准。

2.4.5 构建指标域 由于各结局指标差异较大，本研究对 106 种指标进行合并和依次归类，最终总结出 3 个大类，分别为：整体评价指标（36 种，33.96%）、共性指标（36 种，33.96%）及不同关注重点指标（34 种，32.08%），每个分类下又具体细分，形成中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究结局指标域，见图 3。整体评价指标反映患者在疾病过程中的整体水平变化情况，包括预后、中医指标、经济学及安全性指标。再根据 ALI/ARDS 疾病的特点和当前领域研究方向，可分为共性指标和不同关注重点指标。共性指标是所有研究者在临床治疗中普遍关注的指标，包括全身炎症水平和肺功能情况；不同关注重点指标则是研究者根据其具体研究方向相应选择不同器官系统的功能指标，如血流动力学方面、免疫功能方面等。

3 讨论

由于中医药发展的需求，建立符合中医药特点的评价体系已受到国家和社会的广泛期待。本研究基于 7 个国内外数据库，检索近 5 年中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 的临床试验，对中医药 RCT 结局指标使用现状及存在问题进行梳理，探索性提出一些构建符合中医药特色评价体系的思考及建议。

3.1 规范中医药 RCT 方法学设计方案 纳入的 39 篇 RCT 均存在不同程度的偏倚风险可能，尤其突出在盲法实施不清楚与结局数据不完整方面。盲法是降低人为主观偏倚的重要措施，在临床试验过程中，研究者应尽可能实施盲法，以保证研究结果的真实性。数据缺失是导致临床试验统计分析结果出现偏倚的重要因素，较大的受试者脱落比率将对研究结果的准确性和可信度造成明

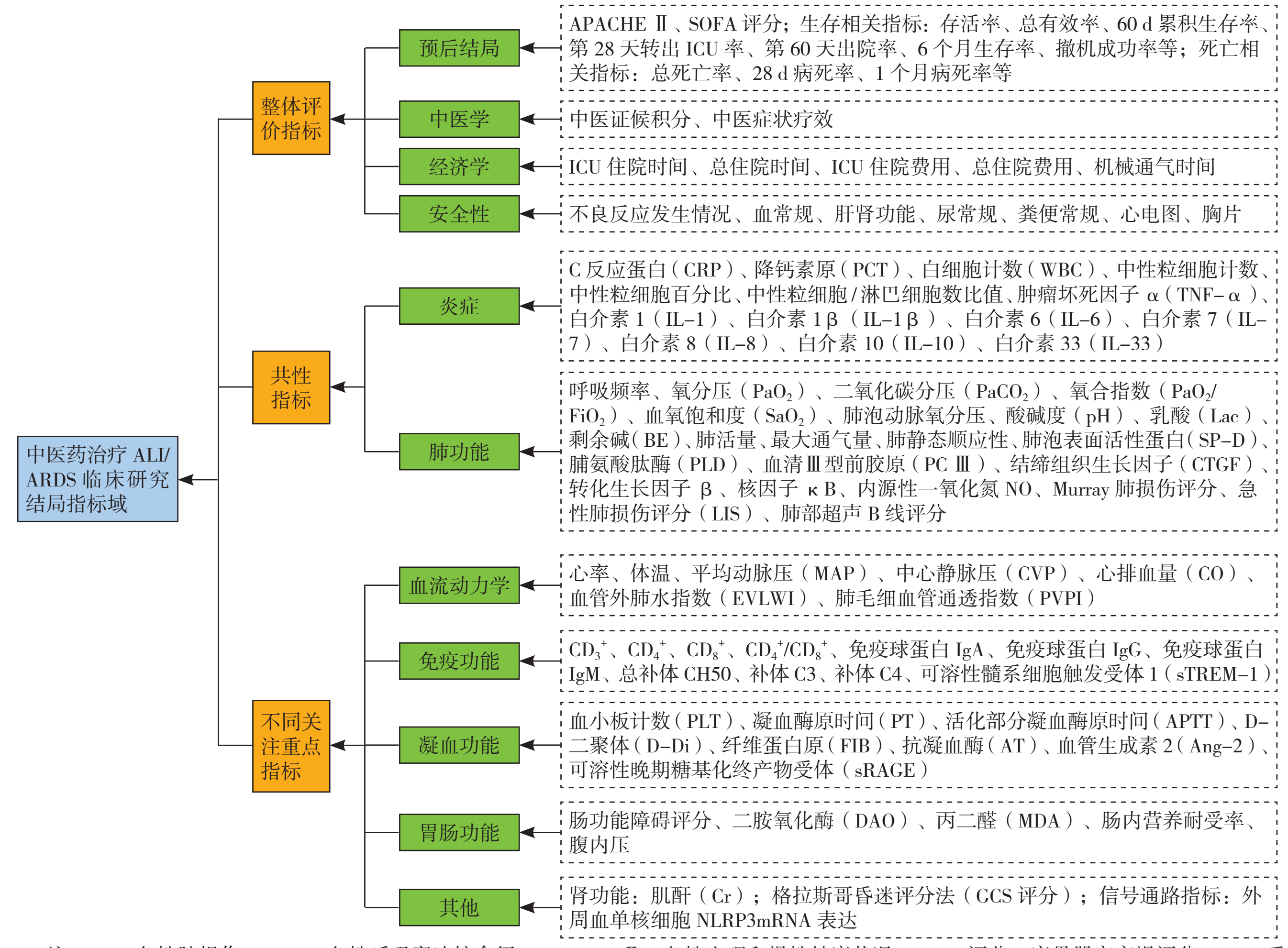
显影响[51]。ALI/ARDS 常需要入住 ICU 监护治疗且死亡率较高，因死亡、自动出院或患方依从性差而导致数据不完整的情况难以避免，研究者应在估算样本量时考虑可能存在的脱落率，在完成试验后对缺失数据的具体情况予以一定的统计学方法处理或选用特殊类别的统计模型分析，以降低对试验内部真实性的影响。

表 4 中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究使用频次排名前 20 位的结局指标

Table 4 Top 20 outcome indicators by frequency in clinical trials on TCM for ALI/ARDS

排名	结局指标	频次（次）	使用率（%）	排名	结局指标	频次（次）	使用率（%）
1	PaO_2/FiO_2	32	82.05	11	总有效率	12	30.77
2	APACHE Ⅱ	23	58.97	12	不良反应发生情况	12	30.77
3	机械通气时间	20	51.28	13	$PaCO_2$	12	30.77
4	IL-6	20	51.28	14	SOFA 评分	11	28.21
5	CRP	19	48.72	15	中医证候积分	8	20.51
6	TNF-α	16	41.03	16	总住院时间	8	20.51
7	PaO_2	15	38.46	17	Murray 肺损伤评分	7	17.95
8	PCT	14	35.90	18	SaO_2	7	17.95
9	ICU 内住院时间	13	33.33	19	WBC	7	17.95
10	28 d 病死率	13	33.33	20	肝肾功能	7	17.95

注：PaO_2/FiO_2= 氧合指数，APACHE Ⅱ = 急性生理和慢性健康状况，IL-6= 白介素 6，CRP=C 反应蛋白，TNF-α = 肿瘤坏死因子 α，PaO_2= 血氧分压，PCT= 降钙素原，ICU= 重症监护病房，$PaCO_2$= 二氧化碳分压，SOFA 评分 = 序贯器官衰竭评分，SaO_2= 血氧饱和度，WBC= 白细胞计数。



注：ALI= 急性肺损伤，ARDS= 急性呼吸窘迫综合征，APACHE Ⅱ = 急性生理和慢性健康状况，SOFA 评分 = 序贯器官衰竭评分，ICU= 重症监护室。

图 3 中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究结局指标域

Figure 3 Outcome indicator domains in clinical trials on TCM for ALI/ARDS

3.2 提高结局指标的选取质量 多数 RCT 结局指标报告不完整，没有明确主要、次要结局指标和缺乏随访数据。RCT 设计的第一步应该是确定主要和次要结局指标[52]，主要结局指标是能直接反映研究目标的疗效指标，通常与临床终点结局最相关，如死亡率、机械通气时间等。次要结局指标是与研究目标相关的辅助性指标，通常可有多个。由于各 RCT 的研究目标、层次不同，所选用的结局指标差异较大，为了进一步合理估算样本量和突出研究的关注方向，研究者更应在研究方案中明确主、次结局指标，提高结局指标的报告质量。

鉴于 ALI/ARDS 的发病机制，尽管部分患者能经治疗后好转，但常遗留肺功能损害等后遗症[53]。因此，定期随访 ALI/ARDS 存活者，对研究干预措施的远期疗效有重要意义。国外相关研究中针对 ARDS 存活者常用的随访时点是 6 个月和 12 个月[54]，但本研究所纳入的 RCT 中仅有 17 篇报告了随访情况，且大部分随访时点集中在治疗后 28 d，随访时间过短，建议研究者尽可能延长随访周期，以更好地评价中医药的远期疗效。此外，ICU 患者出院后常见的心理问题，美国危重监护医学会建议使用筛查工具以确定危重病后的长期损害，包括蒙特利尔认知评估、医院焦虑和抑郁量表等[55]，此或许提示了 ALI/ARDS 远期疗效指标选择的新思路。但目前国内相关研究较少，需要更多的临床数据以明确各筛查工具对重症后长期损害的识别作用。

3.3 重视终点指标的使用 终点指标是反映与患者生命和生活质量直接相关的事件，在评判一项 RCT 质量的诸多因素中，终点结局指标的设计应属首要因素[56]。而在中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 研究中，终点指标的使用率不高。ALI/ARDS 通常是脓毒症全身炎症反应的肺部表现，PaO_2/FiO_2、PaO_2 等生物学指标和 CRP、PCT 等炎症指标的高频使用反映目前研究者普遍抓住 ALI/ARDS 是炎症与机体相互作用下以肺弥散功能损害为主的关键问题。尽管此类替代指标易于测量，但其价值和效能需经多重验证，并不能完全代替临床终点指标[57]。最近发布的《ARDS 数据库标准字段集专家共识（2022 年版）》[8]中推荐的终点结局指标包括生存情况、住院天数、呼吸机天数和气管切开事件等。ALI/ARDS 是呼吸系统的急危重症，临床医生和患者关注的终点指标是死亡率或生存率，此二者作为 ALI/ARDS 患者真正的疾病结局能反映干预的真实疗效，建议多采用死亡率、拔管失败率等硬性指标为临床终点指标，若患者在试验观察的周期内全部存活，研究者可通过随访获取相关信息或选用住院时间、机械通气时间等终点指标。

3.4 复合结局指标应符合参考标准 复合结局指标由于组成多样性、主观性强和尚无统一的参考标准，容易导致疗效评价欠缺真实性[58]。部分指南、共识年代久远，缺乏判断标准的更新，其对于现代疾病的适用性和参考价值还未知。建议研究者尽可能选择并报告规范、统一的参考标准。未来希望能够进一步启动专家共识，确定适用于现代 ALI/ARDS 临床研究有效率的内容及其判断分级，最大限度地发挥复合结局指标的效度价值。

3.5 构建符合中医药特点的指标体系 中医药在长期的实践中积累了丰富的治疗经验，其疗效评价应符合独特的中医理论体系和原创思维。但 39 篇 RCT 中仅 12 篇使用了中医疗效指标，其余研究均没有重视中医疗效评价。中医学关注疾病与生命整体状态的改善，根据其辨证论治理论筛选症状和体征指标，能更好地体现中医证候的主要特征。目前中医疗效评价中常用的方法是症状量化积分法，即对某一症状赋予一定的分值，通过对比治疗前、后积分变化情况反映中医疗效。脓毒症属中医学“外感热病”的范畴，研究者可参照《脓毒性休克中西医结合诊治专家共识》（2019 版）中“四证四法”分型，结合具体研究方向，相应选取高热、神志、腹胀、舌苔脉象等症状体征进行评分，甚至研制出在缓解中医症状和体征、改善生活质量等方面能够体现中医特色的评估量表，经验证后成为中医药治疗 ALI/ARDS 结局指标最佳的测量工具，丰富中医药的疗效评价方法。

此外，为了减轻机械通气中的人机对抗，ALI/ARDS 患者通常处于镇静镇痛状态，患者主观症状、舌苔的变化难以及时获取。最近有研究报道，脓毒症虚证患者中 CRP 和 PCT 表达更显著，提示虚证患者的全身炎症反应更剧烈，病情更危重[59]。这类研究探讨生物标志物在中医证候表达水平的差异，在一定程度上为中医疗效评价提供了客观性参考指标，提示研究者在临床研究中可将标志物纳入中医疗效指标，实现临床实践与循证证据之间的转化。

3.6 注意安全性事件的报告 临床试验应严格按照国际 CONSORT 标准条目进行完整报告，其中包括记录患者的不良反应事件。39 篇 RCTs 中仅 16 篇使用了安全性指标，报告描述也不规范，未具体说明不良反应的发生例数和发生原因。另外，随访次数较少，难以评价中医药的远期疗效与安全性。研究者应注意安全性事件的规范化报告，以便对中医药的安全性作出肯定性评价。

3.7 建立中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 临床研究的 COS 中医药是中国传统文化的瑰宝，为居民的健康卫生事业作出巨大的贡献。临床疗效是中医药的核心竞争力，但相关临床试验在国际期刊却较少报道，其主要原因是缺乏高质量证据[60]。COS 是指某一领域的临床研究中应当报告的最小指标合集。将 COS 概念应用到中医药 RCT 中，即构建中医药核心结局指标集（COS-TCM），可降低中医药临床研究结局指标的异质性，减少选择性偏倚报告，促进同类研究结果的比较或合

并，实现中医药临床疗效与证据的高质量转化[61]。目前，关于脓毒症性 ALI/ARDS 的 COS-TCM 研制工作尚未开展，首要步骤是要筛选已发表研究中的结局指标，构建初步指标域。指标域的构建是 COS 研制的数据库来源[62]。本研究对 106 种指标归纳总结出中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究结局的初步指标域，以期为后续研究者选择合适的结局指标提供参考。希望未来能结合初步指标域，进一步完成德尔菲调查和专家会议共识，建立体现中医药特色的脓毒症性 ALI/ARDS 的 COS，促进研究结果的运用和推广。

3.8　局限性　本研究仅对中医药治疗脓毒症性 ALI/ARDS 的临床试验进行分析，未涉及西医临床试验中结局指标的选用情况，未能进行中、西医选用结局指标的全面比较。另外，中医药的疗法众多，不同疗法或许有不同的优势疗效和潜在的不良反应。未来在 COS 研究中应尽量区分和明确不同干预措施所对应选用的 COS。中医的整体观和辨证论治体系决定了其疗效评价应具有多层次、多维度的特点。综上，本研究基于近 5 年的相关文献，针对目前存在的不足探索性提出了解决思路，并初步形成了中医药治疗 ALI/ARDS 临床研究的结局指标域，为临床结局指标的选择提供参考。未来将进一步开展研究，构建脓毒症性 ALI/ARDS 的 COS-TCM，严格设计试验方案，从而提高循证证据级别，推动中医药的高质量发展。

作者贡献：谢丽莹提出主要研究目标，负责研究的构思与设计，研究的实施，撰写论文；谢丽莹、麦彤进行数据的收集与统计，图、表的绘制与展示；周耿标、赖芳进行论文的修订；韩云负责文章的质量控制与审查，对文章整体负责，监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] KUMAR V. Pulmonary innate immune response determines the outcome of inflammation during pneumonia and Sepsis-associated acute lung injury [J]. Front Immunol，2020，11：1722. DOI：10.3389/fimmu.2020.01722.

[2] 葛均波，徐永健，王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京：人民卫生出版社，2018：130-131.

[3] BANAVASI H，NGUYEN P，OSMAN H，et al. Management of ARDS-what works and what does not [J]. Am J Med Sci，2021，362（1）：13-23. DOI：10.1016/j.amjms.2020.12.019.

[4] WANG X Y，LIN F X，GUO L S. TILRR aggravates Sepsis-induced acute lung injury by suppressing the PI3K/Akt pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med，2022，2022：7341504. DOI：10.1155/2022/7341504.

[5] LIU C，XIAO K，XIE L X. Advances in the use of exosomes for the treatment of ALI/ARDS [J]. Front Immunol，2022，13：971189. DOI：10.3389/fimmu.2022.971189.

[6] 郭宇豪，春柳，王佳佳，等. 中医药治疗脓毒症并发症的研究进展 [J]. 中华中医药杂志，2022，37（11）：6589-6592. DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.001.

[7] 林蕙泽，闫文茜，张萍萍，等. 针灸治疗慢性非特异性腰痛随机对照试验结局指标的现状研究 [J]. 中国全科医学，2023，26（9）：1053-1063. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0711. LIN H Z，YAN W X，ZHANG P P，et al. Outcome measures used in randomized controlled trials of acupuncture for chronic nonspecific low back pain [J]. Chinese General Practice，2023，26（9）：1053-1063. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0711.

[8] ARDS 数据库标准字段集共识（年版）专家组，中华医学会急诊医学分会，复旦大学附属中山医院. ARDS 数据库标准字段集专家共识（2022 年版）[J]. 中华急诊医学杂志，2022，31（8）：1010-1015. DOI：10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.08.002.

[9] 刘津池，刘畅，华成舸. 随机对照试验偏倚风险评价工具 RoB2（2019 修订版）解读 [J]. 中国循证医学杂志，2021，21（6）：737-744. DOI：10.7507/1672-2531.202011144.

[10] WILLIAMSON PR，ALTMAN DG，BAGLEY H，et al. The COMET Handbook：version 1.0. Trials. 2017 Jun 20；18（Suppl 3）：280. DOI：10.1186/s13063-017-1978-4.

[11] 陈新玉，陈晓桦，钟飞雁，等. 早期持续性血液滤过联合宣白承气汤治疗脓毒症肺损伤 [J]. 广东医学，2017，38（21）：3360-3362. DOI：10.3969/j.issn.1001-9448.2017.21.037.

[12] 陈新玉，陈晓桦，钟飞雁，等. 宣白承气汤保留灌肠在脓毒症肺损伤患者的临床研究 [J]. 中医临床研究，2017，9（36）66-68. DOI：10.3969/j.issn.1674-7860.2017.36.029.

[13] 刘文婷. 参汤对脓毒症致急性呼吸窘迫综合征患者免疫功能的研究 [D]. 广州：广州中医药大学，2017.

[14] 程璐，陈明祺，蒋华，等. 清肺化瘀通腑方改善脓毒症 ARDS 患者肺纤维化：一项前瞻性单盲随机对照临床试验 [J]. 中华危重病急救医学，2018，30（6）：578-582. DOI：10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.015.

[15] 程璐，鲁俊，陈明祺，等. "通腑泻肺方" 对脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征 患者肺肠功能的影响 [J]. 江苏中医 药，2018，50（12）：30-32. DOI：10.3969/j.issn.1672-397X.2018.12.012.

[16] 苏玉杰，胡瑞，李云华，等. 保肺解窘合剂治疗脓毒症致轻度急性呼吸窘迫综合征疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志，2018，27（7）：685-688，715. DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2018.07.001.

[17] 荆志强，张莉，赵苗苗，等. 通腑宣肺汤治疗脓毒症急性肺损伤及其外周血 IL-1β、IL-18 及核因子-κB 表达的影响 [J]. 延安大学学报：医学科学版，2019，17（4）：8-13. DOI：10.3969/j.issn.1672-2639.2019.04.004.

[18] 李国臣，田正云，张飞虎，等. 升降理肺汤治疗脓毒症相关性急性呼吸窘迫综合征的临床研究 [J]. 中国中医急症，2019，28（8）1321-1323. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2019.08.002.

[19] 刘绛云. 基于"肺合大肠"的大承气汤治疗脓毒症肺损伤的临床及实验研究 [D]. 南京：南京中医药大学，2019.

[20] 袁金霞. 针药结合法对脓毒症急性呼吸窘迫综合症患者胃肠功能影响的临床研究 [D]. 广州：广州中医药大学，2019.

[21] 胡星星，刘绛云，朱瑾，等. 大承气汤对脓毒症肺损伤患者肺保护作用的研究 [J]. 现代中西医结合杂志，2020，29（5）463-467，488. DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2020.05.002

[22] 李辉，吴少丽，陈佳杰. 通腑泻下活血法治疗肺热腑实型脓毒症肺损伤的临床研究［J］. 中医药导报，2020，26（14）：55-59. DOI：10.1002/jcla.22882.

[23] 刘源，张晓琪，张林，等. 化瘀解毒法治疗脓毒症 ARDS 的临床研究［J］. 时珍国医国药，2020，31（11）：2688-2690. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2020.11.036.

[24] 汤喜红，周建，李媛媛. 潜阳丹加味辅助西医对症干预治疗脓毒症致急性呼吸窘迫综合征疗效观察［J］. 中国中医急症，2020，29（9）：1652-1654. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2020.09.039.

[25] 王丁超，张艳阁，徐玮玮，等. 基于“虚－瘀－毒”辨证思维论治脓毒症正气虚衰、瘀毒内阻证 30 例［J］. 中医研究，2020，33（7）：13-17. DOI：10.3969/j.issn.1001-6910.2020.07.05.

[26] 吴少丽. 通腑泻下活血法治疗脓毒症肺损伤的临床疗效［J］. 内蒙古中医药，2020，39（10）：3-4.

[27] 周敏莹. 针药结合宣肺调肠法对脓毒症 ARDS 患者呼吸功能影响的临床研究［D］. 广州：广州中医药大学，2020.

[28] 董妍，李春，杨志旭，等. 通腑泻肺汤联合大剂量沐舒坦对脓毒症相关 ARDS 患者的影响［J］. 时珍国医国药，2021，32（12）：2951-2953. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2021.12.34.

[29] 郭树明，脱承德，孟祥云. 宣白承气汤联合复合乳酸菌治疗脓毒症相关性 ARDS 的疗效分析［J］. 时珍国医国药，2021，32（1）：135-137. DOI：10.3969/j.issn.1008-0805.2021.01.39.

[30] 焦福智，潘颖，蔡永登，等. 泻热逐瘀汤对脓毒症相关性急性呼吸窘迫患者血管内皮功能及血清炎性因子水平的影响［J］. 中国中医急症，2021，30（6）：1063-1066. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.06.033.

[31] 廖杨，易琼，丁灿，等. 小陷胸汤加减联合血液净化治疗脓毒症合并急性呼吸窘迫综合征痰毒蕴肺证的临床观察［J］. 中医药临床杂志，2021，33（11）：2188-2191. DOI：10.16448/j.cjtcm.2021.1134.

[32] 莫路姣，许冠华，陆晓玲，等. 加味大承气汤对脓毒症相关性 ARDS 患者 TGF-β1、CTGF 的影响［J］. 全科医学临床与教育，2021，19（12）：1080-1083. DOI：10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2021.012.007.

[33] 秦杰，黄道超，张闯，等. 通腑泻肺方治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征观察［J］. 浙江中医杂志，2021，56（6）：410-412. DOI：10.3969/j.issn.0411-8421.2021.06.010.

[34] 王芳，李明心. 宣白承气汤合大陷胸丸加减治疗脓毒症致急性肺损伤的临床观察［J］. 中国中医急症，2021，30（4）：707-710. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2021.04.038.

[35] 王评，彭晓洪，黄亚秀，等. 大黄附子汤治疗脓毒症肺损伤的疗效观察［J］. 中国中西医结合急救杂志，2021，38（5）：513-517. DOI：10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.001.

[36] 李岩，唐婷婷，耿艳. 大承气汤联合基础治疗对脓毒症肺损伤患者炎症指标和预后的影响［J］. 中国中医急症，2022，31（3）：443-446. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.03.018.

[37] 张浩，胡佩佩，王智兰，等. 参附注射液对于脓毒症肺损伤机械通气患者炎症因子水平及凝血功能的影响［J］. 中外医疗，2022，41（6）：17-21. DOI：10.16662/j.cnki.1674-0742.2022.06.017.

[38] 熊翼，江峰，陈鹏. 宣肺调肠法治疗脓毒症相关急性呼吸窘迫综合征的临床观察［J］. 中国中医急症，2022，31（6）：1071-1073. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2022.06.038.

[39] 顾梅，朱娇玉. 血必净注射液联合参麦注射液对脓毒症急性肺损伤患者疗效及血清 HMGB1、sTREM-1 的影响［J］. 中国中医急症，2017，26（11）：1907-1910. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2017.11.008.

[40] 杨卫立，邱晨曦，林津. ICU 住院脓毒症急性肺损伤患者中西医结合治疗效果观察［J］. 锦州医科大学学报，2017，38（4）：34-36. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2016.01.006.

[41] 赵秋霞. 血必净注射液对脓毒症致肺损伤患者血清炎症因子水平及肺功能的影响［J］. 河南医学研究，2018，27（22）：4174-4175. DOI：10.3969/j.issn.1004-437X.2018.22.080.

[42] 李忠艳，梁群. 化纤胶囊治疗脓毒症急性肺损伤的临床观察［J］. 世界中西医结合杂志，2019，14（3）：403-406. DOI：10.13935/j.cnki.sjzx.190327.

[43] 李乐辉，杨远征，林润，等. 不同剂量血必净注射液联合乌司他丁注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤的临床观察［J］. 中国药房，2020，31（13）：1617-1621. DOI：10.6039/j.issn.1001-0408.2020.13.14.

[44] 李万泉，吴珊，丘春晖. 热毒宁注射液治疗脓毒症致急性呼吸窘迫综合征的临床效果［J］. 中国当代医药，2020，27（19）：57-60. DOI：10.3969/j.issn.1674-4721.2020.19.016.

[45] 张勤芹，黄赟，张浩，等. 金荞麦水剂治疗脓毒症致轻度 ARDS（痰热蕴肺证）患者的临床研究［J］. 中国中医急症，2020，29（6）：1004-1007. DOI：10.3969/j.issn.1004-745X.2020.06.017.

[46] 李国新，窦静，房颖，等. 他汀类药物联合痰热清注射液治疗脓毒症合并急性肺损伤疗效及对外周血 HMGB1、IL-6、IL-17、IL-33 的影响［J］. 现代中西医结合杂志，2021，30（16）：1781-1786. DOI：10.3969/j.issn.1008-8849.2021.16.017.

[47] 李喆，刘金华，何龙培，等. 参附注射液联合高容量血液滤过对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合症患者的治疗效果及血清 Ang-2、SP-D 水平的影响［J］. 广州中医药大学学报，2022，39（10）：2249-2255. DOI：10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2022.10.006.

[48] ZHANG L，LONG K L，WANG C X，et al. Effects of Fusu mixture（Wen-Shen-Qian-Yang Method）on sepsis-induced acute respiratory distress syndrome［J］. Medicine（Baltimore），2020，99（29）：e21066. DOI：10.1097/MD.0000000000021066.

[49] LI X. Oral Administration or Nasal Feeding of Huzhangxiefei Decoction for Treatment in Sepsis Induced Acute Lung Injury［J/OL］.［2022-11-12］.http：//clinicaltrials.gov/show/NCT04940676.

[50] 张明妍，张俊华，张伯礼，等. 中医药临床试验核心指标集研制技术规范［J］. 中华中医药杂志，2021，36（2）：924-928. DOI：10.7661/j.cjim.20180103.002.

[51] 韦传姑，蔡颖，陈大宾，等. 临床研究中受试者脱落的影响因素分析［J］. 中国卫生统计，2021，38（5）：752-754. DOI：10.3969/j.issn.1002-3674.2021.05.030.

[52] VETTER T R，MASCHA E J. Defining the primary outcomes and justifying secondary outcomes of a study：usually，the fewer，the better［J］. Anesth Analg，2017，125（2）：678-681. DOI：10.1213/ANE.0000000000002224.

[53] GORMAN E A，O'KANE C M，MCAULEY D F. Acute respiratory distress syndrome in adults：diagnosis，outcomes，long-term sequelae，and management［J］. Lancet，2022，400（10358）：1157–1170. DOI：10.1016/S0140-6736（22）01439-8.

[54] NUNNA K，AL-ANI A，NIKOOIE R，et al. Participant retention in follow-up studies of acute respiratory failure survivors［J］. Respir Care，2020，65（9）：1382–1391. DOI：10.4187/respcare.07461.

[55] 殷月，邓雨芳，孙亚君，等. 2020 年美国《重症医学会关于重症后幸存者远期损害的预测和识别国际共识》解读［J］. 中国全科医学，2021，24（12）：1458–1463. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2021.00.421.

[56] 黄志寅，蒋竞苏，龚慧，等. 肠易激综合征治疗药物疗效临床研究终点设计解析［J］. 中华消化杂志，2020，40（9）：645–648. DOI：10.3760/cma.j.cn311367-20200604-00369.

[57] CIANI O，GRIGORE B，BLOMMESTEIN H，et al. Validity of surrogate endpoints and their impact on coverage recommendations：a retrospective analysis across international health technology assessment agencies［J］. Med Decis Making，2021，41（4）：439–452. DOI：10.1177/0272989X21994553.

[58] 黎霞，李多多，程潞瑶，等. 中西医治疗慢性腰痛临床研究的有效率定义及其判定标准存在差异：一项概况性评价［J］. 中国全科医学，2022（20）：2534–2540.
LI X，LI D D，CHENG L Y，et al. Definition and differences of determination criteria of the rate of chronic low back pain response to integrated traditional Chinese and western medicine treatment in clinical studies：a scoping review［J］. Chinese General Practice，2022（20）：2534–2540.

[59] 任清竹，张瑞芬，苏和. 脓毒症中医证型与炎性指标及预后的相关性研究［J］. 实用中医内科杂志，2022，36（11）：106–109.

[60] 李凯，张俊华，张明妍，等. 中医药核心指标集（COS-TCM）研究现状［J］. 世界科学技术－中医药现代化，2021，23（8）：2556–2562. DOI：10.11842/wst.20210525013.

[61] 冯天笑，李康健，于大伟，等. 中医手法治疗神经根型颈椎病随机对照试验结局指标的现状研究［J］. 中国全科医学，2022，25（20）：3664–3671. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0001.
FENG T X，LI K J，YU D W，et al. Choice of outcomes used in randomized controlled trials measuring the efficacy and safety of massage therapy for cervical spondylotic radiculopathy［J］. Chinese General Practice，2022，25（20）：3664–3671. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0001.

[62] 张明妍，蔡慧姿，牛柏寒，等. 中医药核心指标集研究中指标池构建相关影响因素分析［J］. 中国循证医学杂志，2021，21（4）：464–468. DOI：10.7507/1672-2531.202008143.

（收稿日期：2023-02-14；修回日期：2023-04-09）
（本文编辑：贾萌萌）